

برآورد صحت ارزش‌های اصلاحی صفات پیچیده در جمعیت‌های بدون شجره با استفاده از نشانگرهای متراکم

الهام الهی‌نژاد^۱، حسین مهربان^{۲*} و مصطفی شخصی نیائی^۳

۱ و ۲. دانشجوی کارشناسی ارشد و استادیار ژنتیک و اصلاح نژاد دام، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهرکرد

۳. استادیار ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۲/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۳/۳۱)

چکیده

هدف از این پژوهش برآورد صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی با استفاده از مدل GBLUP (Genomic Best Linear Unbiased Prediction) و مقایسه آن با روش سنتی با (BLUP) و بدون شجره (BLUP_noPed) به وسیله همانندسازی رایانه‌ای بود. در این تحقیق، ژنگانی با سی جفت کروموزوم به‌گونه‌ای همانندسازی شد که شمار QTLها ۳۰۰۰ و شمار نشانگرها (SNP) ۴۵۰۰۰ جایگاه در نظر گرفته شدند. همچنین پیش‌فرض‌های مختلف شامل دو جمعیت مؤثر ۱۰۰ و ۱۰۰۰ رأسی، دو جمعیت مرجع ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ رأسی و مقادیر وراثت‌پذیری پایین (۰/۰۵)، متوسط (۰/۳۰) و بالا (۰/۵۰) بررسی شد و برای مقایسه مدل‌ها از معیارهای صحت، اریبی و میانگین مربعات خطا استفاده گردید. نتایج نشان داد، با افزایش وراثت‌پذیری، صحت ارزش‌های اصلاحی در روش‌های سنتی و ژنگانی افزایش یافت؛ در همه پیش‌فرض‌ها مدل GBLUP صحت بیشتری نسبت به مدل BLUP_noPed داشت؛ اما روش ژنگانی عملکرد بهتری در وراثت‌پذیری بالاتر نسبت به روش سنتی BLUP داشت. افزایش جمعیت مؤثر از ۱۰۰ به ۱۰۰۰ منجر به کاهش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی به میزان ۱۱ درصد شد؛ ولی تأثیری بر صحت ارزش‌های اصلاحی روش‌های سنتی نداشت. اما با افزایش جمعیت مرجع از ۱۰۰۰ به ۲۰۰۰ حیوان نسبت بهبود صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی به میزان ۵ درصد بهبود یافت. اگرچه در همه پیش‌فرض‌های اریبی (کم برآورد) روش ژنگانی نسبت به روش‌های سنتی بیشتر بود؛ اما با افزایش اندازه جمعیت مرجع و وراثت‌پذیری، میانگین مربعات خطا در روش ژنگانی نسبت به روش سنتی BLUP کاهش یافت. بنابراین مدل GBLUP می‌تواند برای انتخاب حیوانات برتر در جمعیت‌های بدون شجره استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: انتخاب ژنگانی، جمعیت مؤثر، صحت، همانندسازی، وراثت‌پذیری.

Estimating accuracy of genomic breeding values for complex traits in populations without pedigree using dense markers

Elham Elahinejad¹, Hossein Mehrban^{2*} and Mostafa Shakhshi-Niaei³

1, 2. M.Sc. Student and Assistant Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

3. Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Science, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

(Received: Apr. 29, 2016 - Accepted: Jun. 21, 2017)

ABSTRACT

The aim of this study was to estimate the accuracy of genomic breeding values using GBLUP (Genomic Best Linear Unbiased Prediction) model and compare it with the traditional method with (BLUP) and without (BLUP_noPed) pedigree by computer simulation. In this study, a genome with 30 pairs of chromosomes, 3000 QTL and 45000 marker (SNP) was simulated. The different scenarios including two effective population of 100 and 1000 animals, two reference population size of 1000 and 2000 animals and three heritabilities, low (0.05), medium (0.30) and high (0.5) were investigated. The criteria were accuracy, bias and mean square error (MSE) of breeding value to compare traditional and genomic methods. The results showed that the accuracy of breeding values increased with increasing heritability. GBLUP method was more accurate than BLUP_noPed in all scenarios and the former model had more performance in higher heritability compared with BLUP model. The accuracy of genomic breeding values decreased about 11% with increasing effective population size 100 to 1000; however, the accuracy of traditional methods was not affected by changing effective population size. Increasing the reference population size 1000 to 2000, the accuracy of genomic breeding values was improved by 5%. Although, the bias (underestimate) was higher for genomic than traditional methods in all scenario; but the MSE of breeding values was lower for GBLUP than BLUP model with increasing reference population size and heritability. Therefore, GBLUP method can be used to select top animals in populations without pedigree.

Keywords: Accuracy, effective population, genomic selection, heritability, simulation.

* Corresponding author E-mail: HosseinMehrban@agr.sku.ac.ir; HosseinMehrban@gmail.com

مقدمه

به‌طور معمول در بسیاری از گونه‌های بومی و در معرض انقراض شجره‌ای برای آن‌ها وجود ندارد. افزون بر این ممکن است که شجره موجود صحت لازم را نداشته باشد. در چنین شرایطی اصلاح نژاد دام‌ها برای صفات اقتصادی با استفاده از داده‌های ژنگانی (ژنومی) می‌تواند سودمند واقع شود (Nejati-Javaremi *et al.*, 1997) و حیوان‌ها بر پایه داده‌های ژنگان برای نسل‌های آینده انتخاب شوند که به انتخاب ژنگانی (Genomic Selection) معروف است (Meuwissen *et al.*, 2001).

صفات اقتصادی صفات پیچیده‌ای هستند که به‌طور معمول توزیع پیوسته‌ای داشته و بر پایه نظریه مدل بی‌نهایت (Infinitesimal model) با شمار نامحدودی ژن با اثر کوچک کنترل می‌شوند (Fisher, 1918). بنابراین شناسایی ژن‌هایی که این صفات را کنترل می‌کنند بسیار دشوار است. در صورت نبود تعادل پیوستگی (Linkage disequilibrium (LD)) مناسب بین نشانگرها و جایگاه‌های صفات کمی (Quantitative traits loci (QTL)) بدون هرگونه داده‌ای از QTLها می‌توان ارزش‌های اصلاحی ژنگانی (Genomic estimated breeding value (GEBV)) حیوان‌ها را با استفاده از نشانگرها برآورد کرد. اگرچه گزارش شده است که استفاده از داده‌های QTLها می‌تواند باعث افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی شود (Gao *et al.*, 2015).

از مهم‌ترین نشانگرهایی که امروزه در بررسی‌های ژنگانی به‌وفور استفاده می‌شود چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphisms (SNPs)) است. نشانگرهای SNP به دلیل فراوانی در سطح ژنگان و سادگی نمره‌دهی و استفاده از آن‌ها در تعیین ارتباط ژنوتیپی نقش مهمی در پیشبرد بررسی‌های ژنگانی دارند (Naghavi *et al.*, 2007).

صحت (Accuracy) ارزش‌های اصلاحی به‌عنوان یک عامل کلیدی در پاسخ به انتخاب صفات اقتصادی است (Falconer & Mackey, 2005). بنابراین برآورد صحت ارزش‌های اصلاحی یکی از هدف‌های برنامه‌های به‌نژادی قلمداد می‌شود.

در روش سنتی (Traditional method) ارزش‌های

اصلاحی افراد بر پایه داده‌های پدیدگانی (فنوتیپی) و یا خویشاوندان آن‌ها به همراه شجره و با استفاده از مدل مختلط (Henderson, 1984) که ویژگی بهترین پیش‌بینی ناریب خطی (Best linear unbiased prediction (BLUP)) داشته برآورد می‌شوند. اگرچه روش سنتی توانسته است پیشرفت‌های گسترده‌ای را در زمینه‌های مختلف برای بسیاری از صفات مهم اقتصادی فراهم کند اما این روش نسبت به روش‌های ژنگانی باعث افزایش نرخ خویش‌آمیزی (Daetwyler *et al.*, 2007)، افزایش هزینه‌های آزمون نتاج و فاصله نسل (Schaeffer, 2006) می‌شود. افزون بر این در ارزیابی سنتی ارزش اصلاحی فرزندان ناشی از تلاقی یک نر و ماده (خواهر- برادران تنی) در زمان تولد به دلیل در نظر نگرفتن نمونه‌گیری مندلی یکسان هستند. اما انتخاب ژنگانی می‌تواند بسیاری از این محدودیت‌ها را مرتفع سازد.

میزان صحت ارزش اصلاحی در روش‌های ژنگانی به عامل‌هایی مانند روش آماری، توزیع و شمار QTLها (Abdollahi- Arpanahi *et al.*, 2012)، شمار حیوان در جمعیت مرجع (جمعیت دارای نژادگان یا ژنوتیپ و پدیدگان) (Meuwissen *et al.*, 2001; Saatchi *et al.*, 2010)، وراثت‌پذیری صفت (Foroutanifar, 2016) و جمعیت مؤثر (Detwyler *et al.*, 2010) بستگی دارد. روش‌های مختلفی برای ارزیابی ژنگانی وجود دارد که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان روش‌های بیزی (Bayesian approaches) (Habier *et al.*, 2011) و روش GBLUP (van Raden, 2008) را نام برد. پژوهش‌ها با استفاده از داده‌های همانندسازی و داده‌های واقعی نشان داد، در صفات کنترل‌شده توسط شمار کمی ژن یا صفاتی که تحت تأثیر ژن‌های بزرگ اثرگذار هستند روش‌های بیزی نسبت به GBLUP برتری دارند؛ اما صفاتی که توسط شمار زیادی ژن کنترل می‌شوند تفاوت صحت در دو روش ناچیز است (Daetwyler *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2010; Clark *et al.*, 2011; Mehrban *et al.*, 2017). بیشتر صفات اقتصادی چندژنی (پلی‌ژنی) هستند و از سوی دیگر در صفات تحت تأثیر ژن‌های بزرگ اثر (مانند درصد چربی شیر) با افزایش شمار افراد جمعیت مرجع

داده‌های به‌دست‌آمده از همانندسازی و واقعی می‌تواند به دلیل توجیه نکردن کامل واریانس ژنتیکی افزایشی توسط نشانگرها باشد.

بیشتر پژوهش‌های همانندسازی شده در این زمینه با شمار محدودی کروموزوم و نشانگر صورت گرفته است که منجر به برآورد بیش‌ازحد صحت ارزش‌های اصلاحی در مقایسه با داده‌های واقعی شده است (Meuwissen *et al.*, 2001; Abdollahi- Arpanahi *et al.*, 2012; Foroutanifar, 2016). اما در این بررسی از شمار سی جفت کروموزوم و حدود ۴۵۰۰۰ نشانگر برای برآورد صحت ارزش‌های اصلاحی استفاده شد. افزون بر این صحت ارزش‌های اصلاحی با استفاده از روش سنتی بدون استفاده از داده‌های شجره (BLUP_noPed) و با استفاده از شجره (BLUP) برآورد شد تا میزان عملکرد استفاده از داده‌های ژنگانی نسبت به دو حالت یادشده به‌صورت صحت ارزش‌های اصلاحی (ژنگانی) در پیش‌فرض‌های مختلف بررسی شود. یافته‌های به‌دست‌آمده از این پژوهش می‌تواند بینش روشنی را برای اصلاح نژاد دام‌های بومی در اختیار اصلاح‌گران قرار دهد.

مواد و روش‌ها

همانندسازی ساختار جمعیت

برای همانندسازی جمعیت تاریخی (Historic population) با جمعیت مؤثر ۱۰۰ (و جمعیت مؤثر ۱۰۰۰)، ۵۰ (۵۰۰) حیوان نر و ۵۰ (۵۰۰) حیوان ماده به‌صورت تصادفی برای ۱۰۰۰ نسل برای ایجاد LD بین SNPها و QTLها آمیزش داده شدند. در مرحله بسط جمعیت (Expanded population) شمار ماده در طول پنج نسل دیگر به ۱۰۰۰ رأس رسید اما شمار نرها در هر دو حالت جمعیت مؤثر (۱۰۰ و ۱۰۰۰) آخرین نسل مرحله بسط جمعیت (۱-) شمار حیوان‌های ماده و نر به‌ترتیب ۱۰۰۰ و ۱۰۰ رأس بودند. برای ایجاد جمعیت مرجع با ۲۰۰۰ حیوان از همه حیوان‌های نسل اخیر (۱-) استفاده شد. اما برای ایجاد جمعیت مرجع با ۱۰۰۰ حیوان، ۵۰۰ حیوان ماده و ۵۰ حیوان نر به‌صورت تصادفی از نسل ۱- انتخاب و

میزان برتری روش‌های بیزی نسبت به روش GBLUP کاهش می‌یابد (Gao *et al.*, 2015). افزون بر این می‌توان روش GBLUP را به‌گونه‌ای تغییر داد که وزن‌های متفاوتی را برای هر نشانگر در نظر بگیرد (Wang *et al.*, 2012) و دارای صحت همسان روش‌های بیزی در صفات تحت کنترل شمار کمی ژن یا صفات تحت تأثیر ژن‌های بزرگ اثر شود (Tiezzi *et al.*, 2015). همچنین روش GBLUP از ساده‌ترین و کاربردی‌ترین روش‌های ارزیابی ژنگانی در اصلاح نژاد دام است و از نظر سرعت محاسبات نیز برتری بیشتری نسبت به روش‌های بیزی دارد (Neves *et al.*, 2012).

از داده‌های واقعی در نژادهایی مانند گاو قرمز نروژی (Luan *et al.*, 2009)، گاو گوشتی آنگوس (Saatchi *et al.*, 2011)، گاو گوشتی هانو (Mehrban *et al.*, 2017)، گوسفند (Daetwyler *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2014) و گاو شیری هلشتاین (Gao *et al.*, 2015; Tiezzi *et al.*, 2015) برای برآورد صحت ارزش اصلاحی استفاده شده است. دسترسی به داده‌های واقعی به دلیل هزینه زیاد ژنوتیپ کردن افراد در بسیاری از موارد دشوار بوده و از سویی بررسی و توسعه برخی روش‌ها به کمک آن‌ها ممکن نیست (Abdollahi- Arpanahi *et al.*, 2012). این در حالی است که استفاده از داده‌های همانندسازی شده، به دلیل امکان بررسی برخی از جنبه‌های کاربردی اصلاح نژاد و ارزیابی همزمان چندین سناریو می‌تواند یک راهکار سودمند در این زمینه‌ها باشد. با مقایسه نتایج داده‌های همانندسازی شده با داده‌های واقعی می‌توان اطلاعات مناسبی از پشت‌صحنه صفت به‌دست آورد (Habier *et al.*, 2011; Abdollahi- Arpanahi *et al.*, 2012). افزون بر این می‌توان میزان صحت ارزش اصلاحی برآوردشده ناشی از داده‌های همانندسازی را تا اندازه‌ای به ارزش اصلاحی به‌دست‌آمده از داده‌های واقعی نزدیک‌تر کرد که این عمل خود باعث توسعه معادله‌ها و شناخت بهتر عامل‌های تأثیرگذار روی صحت ارزش‌های اصلاحی خواهد شد (Daetwyler *et al.*, 2010). به‌عنوان مثال (Daetwyler *et al.*, 2010) بیان کردند، یکی از علت‌های اختلاف بین صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی در شرایط همسان برای

افزایشی و از توزیع گاما با فراسنجه شکل $\alpha = 0.4$ نمونه‌گیری و برای رسیدن به واریانس ژنتیکی افزایشی (σ_A^2) برابر با ۱۰۰ تغییر مقیاس (Scale) داده شد (Sargolzaei & Schenkel, 2009). ارزش اصلاحی حقیقی (TBV) بر پایه رابطه زیر محاسبه شد:

$$TBV_i = \sum_{j=1}^q \sum_{l=1}^m a_{jl} \quad (1)$$

در رابطه بالا TBV_i ارزش اصلاحی حقیقی برای حیوان i ام، l و q به ترتیب شمار الل‌ها و QTLها و a_{jl} اثر QTL برای الل l ام در جایگاه j ام است.

میزان واریانس پدیدگانی بر پایه میزان وراثت‌پذیری (σ_A^2/h^2) به دست آمد. همچنین برای ایجاد پدیدگان، بر پایه دامنه‌های مختلف وراثت‌پذیری صفت (۰/۵)، ۰/۳۰ و ۰/۵۰، میانگین جمعیت (μ) (صفر در نظر گرفته شد) و میزان باقی‌مانده (e) (از توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس $(1 - h^2) \times \sigma_p^2$) به ارزش اصلاحی واقعی هر فرد بنا بر رابطه (۲) اضافه شد:

$$P_i = \mu + TBV_i + e_i \quad (2)$$

برای برآورد و پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی جمعیت مرجع و تأیید در هر دو روش سنتی و GBLUP از مدل (۳) استفاده شد؛ با این تفاوت که در روش GBLUP به جای ماتریس خویشاوندی A در مدل مختلط از ماتریس ژنگانی G استفاده شد.

$$y = 1\mu + Zu + e \quad (3)$$

در رابطه بالا y بردار پدیدگانی صفت موردنظر، 1 بردار عدد یک، μ میانگین جمعیت، u بردار ارزش‌های اصلاحی، e بردار باقی‌مانده و Z ماتریس طرح برای اثر تصادفی حیوان است.

از رابطه (۴) برای ایجاد ماتریس ژنگانی (Van Raden, 2008) و برای معکوس کردن آن از نرم‌افزار preGSf90 (Aguilar *et al.*, 2014) استفاده شد:

$$G = \frac{(M-P)(M-P)'}{2 \sum_{i=1}^m p_i(1-p_i)} = \frac{ZZ'}{2 \sum_{i=1}^m p_i(1-p_i)} \quad (4)$$

در رابطه بالا M ماتریس ژنوتیپی (کد صفر و دو برای خالص یا هموزیگوت‌ها و کد یک برای ناخالص یا هتروزیگوت‌ها)، P ماتریس فراوانی اللی کمیاب

نسلی را تشکیل دادند (نسل صفر) که از آن به بعد (تا نسل ده) رکوردهای پدیدگانی و شجره ثبت شد. آمیزش‌ها تصادفی در نظر گرفته شد و در هر آمیزش دو فرزند (یک نر و یک ماده) متولد شدند. بنابراین برای ایجاد جمعیت مرجع ۱۰۰۰ فرد، ۵۰۰ ماده و ۵۰ نر از نسل صفر به صورت تصادفی انتخاب و ۱۰۰۰ فرزند (۵۰۰ ماده و ۵۰ نر) متولد شدند و نسل یک به وجود آمد و به گونه همسان برای تشکیل جمعیت مرجع ۲۰۰۰ فرد، ۱۰۰۰ ماده و ۱۰۰ نر آمیزش داده شدند که منتج به ایجاد ۲۰۰۰ فرزند (۱۰۰۰ نر و ۱۰۰۰ ماده) شد. از نسل یک به بعد ۱۰ درصد از افراد نر به صورت تصادفی با ماده‌ها آمیزش کردند و این کار تا نسل ده ادامه یافت. در هر سه مدل BLUP_noPed، BLUP و GBLUP نسل ده به عنوان نسل تأیید (نسلی که رکورد پدیدگانی ندارد) در نظر گرفته شد. در ارزیابی ژنگانی (GBLUP) نسل نه جمعیت مرجع (جمعیت دارای رکورد پدیدگانی و نژادگانی) را تشکیل داد اما برای ارزیابی ژنتیکی مدل BLUP از شجره نسل صفر تا نسل ده و رکوردهای پدیدگانی نسل صفر تا نسل نه و مدل BLUP_noPed از شجره نسل ده و رکوردهای پدیدگانی نسل نه استفاده شد.

هماندسازی ژنگان و پدیدگان

ژنگانی شامل سی جفت کروموزم (هرکدام به طول ۱۰۰ سانتی‌مورگان) با ۳۰۰۰ عدد QTL و ۴۵۰۰۰ نشانگر SNP هماندسازی شد. QTLها و SNPها دو اللی (با فراوانی اولیه ۰/۵) در نظر گرفته شدند و موقعیت آن‌ها روی ژنگان به صورت تصادفی در نظر گرفته شد. نرخ جهش تکراری (recurrent) برای QTLها و SNPها به ترتیب $2/5 \times 10^{-5}$ و $2/5 \times 10^{-2}$ فرض شد (Meuwissen *et al.*, 2001). همچنین خطای ژنوتیپی صفر و میزان نوترکیبی (کراسینگ‌آور) بر پایه تابع پواسن و موقعیت آن به صورت تصادفی روی ژنگان در نظر گرفته شد. میانگین شمار QTLهای جداسازی‌شده (Segregated QTL) برای حالت‌های مختلف در جمعیت مؤثر ۱۰۰ و ۱۰۰۰ به ترتیب ۵۳۷ و ۲۷۸۰ بود. اثرگذاری QTLها،

وراثت‌پذیری و بدون در نظر گرفتن شمار افراد در جمعیت مؤثر یا جمعیت مرجع، میزان صحت ارزش اصلاحی در هر دو روش سنتی (BLUP_noPed) و (BLUP) به دلیل ارتباط بیشتر بین (G)EBV و پدیدگان افزایش یافت (Mrode, 2005). مقایسه دو روش سنتی با (BLUP) و بدون (BLUP_noPed) استفاده از شجره نشان‌دهنده افزایش اختلاف آن‌ها در وراثت‌پذیری‌های پایین بود. مقایسه دو روش سنتی نشان داد، استفاده از رابطه‌های شجره (BLUP)، صحت ارزش‌های اصلاحی را به میزان ۰/۱۳۳، ۰/۰۹۶ و ۰/۰۵۷ به ترتیب در وراثت‌پذیری‌های ۰/۰۵، ۰/۳۰ و ۰/۵۰ افزایش می‌دهد.

به عبارت دیگر در روش سنتی اهمیت شجره در وراثت‌پذیری‌های پایین به دلیل کاهش ارتباط بین پدیدگان و EBV (Mrode, 2005) بیشتر است. این در حالی است که مدل ژنگانی GBLUP نسبت به مدل BLUP_noPed برتری ۰/۱۳۰ برای وراثت‌پذیری ۰/۰۵، ۰/۱۵۶ برای وراثت‌پذیری ۰/۳۰ و ۰/۱۴۰ برای وراثت‌پذیری ۰/۵۰ دارد. میزان اختلاف صحت ارزش‌های اصلاحی بین روش سنتی BLUP و ژنگانی در وراثت‌پذیری‌های بالاتر آشکارتر بود (نمودار ۱). میزان افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی نسبت به روش سنتی BLUP در وراثت‌پذیری‌های ۰/۳ و ۰/۵ به ترتیب ۰/۰۶۰ و ۰/۰۸۴ به دست آمد، اما در وراثت‌پذیری ۰/۰۵ بین دو روش اختلاف بسیار ناچیزی وجود داشت (حدود ۰/۰۰۳). نتایج برخی از پژوهش‌ها نشان داد، صحت ارزیابی ژنگانی در صفاتی با وراثت‌پذیری کم نیز چشمگیر است. در واقع این پژوهش‌ها به‌طور معمول در گاو شیری صورت گرفته است که هر گاو نر شمار بسیار زیادی دختر داشته و این امر باعث شده است که صحت ارزش اصلاحی آن‌ها با استفاده از روش سنتی (BLUP) بسیار بالا باشد که منجر به استفاده از این ارزش‌های اصلاحی به‌عنوان بردار پدیدگان شده (به‌صورت DYD یا EBV) و باعث افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی حتی در وراثت‌پذیری‌های پایین شود (Luan et al., 2009; Guo et al., 2010; Saatchi et al., 2011; Koivula et al., 2012; Gao et al., 2015). از راهکاری دیگر برای افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی

(Minor allelic frequency (MAF)) و p_i میزان MAF برای نشانگر نام است.

برای همانندسازی ساختار جمعیت و ژنگان از نرم‌افزار QMSim (Sargolzaei & Schenkel, 2009) و برای برآورد و پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی با استفاده از معادله‌های مختلط در هر سه مدل BLUP_noPed، BLUP و GBLUP از نرم‌افزار BLUPF90 (Misztal et al., 2002) استفاده شد. در روش GBLUP نشانگرهایی با MAF کمتر از ۰/۰۱ و انحراف ناخالص‌ها مشاهده شده و مورد انتظار (از تعادل هاردی-واینبرگ) بیشتر از ۰/۱۵ بر پایه پیش‌فرض نرم‌افزار حذف شدند. هر پیش‌فرض پنجاه بار تکرار شد و میانگین صحت، اریبی (Bias) و میانگین مربعات خطای (Mean square error (MSE)) ارزش‌های اصلاحی محاسبه شد. بنابراین با دو سطح جمعیت مؤثر (۱۰۰ و ۱۰۰۰)، دو سطح جمعیت مرجع (۱۰۰۰ و ۲۰۰۰) و سه سطح وراثت‌پذیری (۰/۰۵، ۰/۳۰ و ۰/۵۰) ۱۲ پیش‌فرض مختلف که هر کدام از آن‌ها پنجاه بار تکرار و بررسی شد.

صحت ارزش‌های اصلاحی از همبستگی خطی پیرسون بین ارزش‌های اصلاحی برآوردشده (G)EBV و ارزش‌های اصلاحی واقعی (True breeding value (TBV)) به دست آمده شد. میزان اریبی بر پایه رگرسیون ارزش‌های اصلاحی برآورد شده (G)EBV روی ارزش‌های اصلاحی حقیقی (True breeding value (TBV)) به دست آمد و MSE بر پایه رابطه (۵) محاسبه شد:

$$MSE = \frac{\sum_{i=1}^n (TBV_i - (G)EBV_i)^2}{n} \quad (5)$$

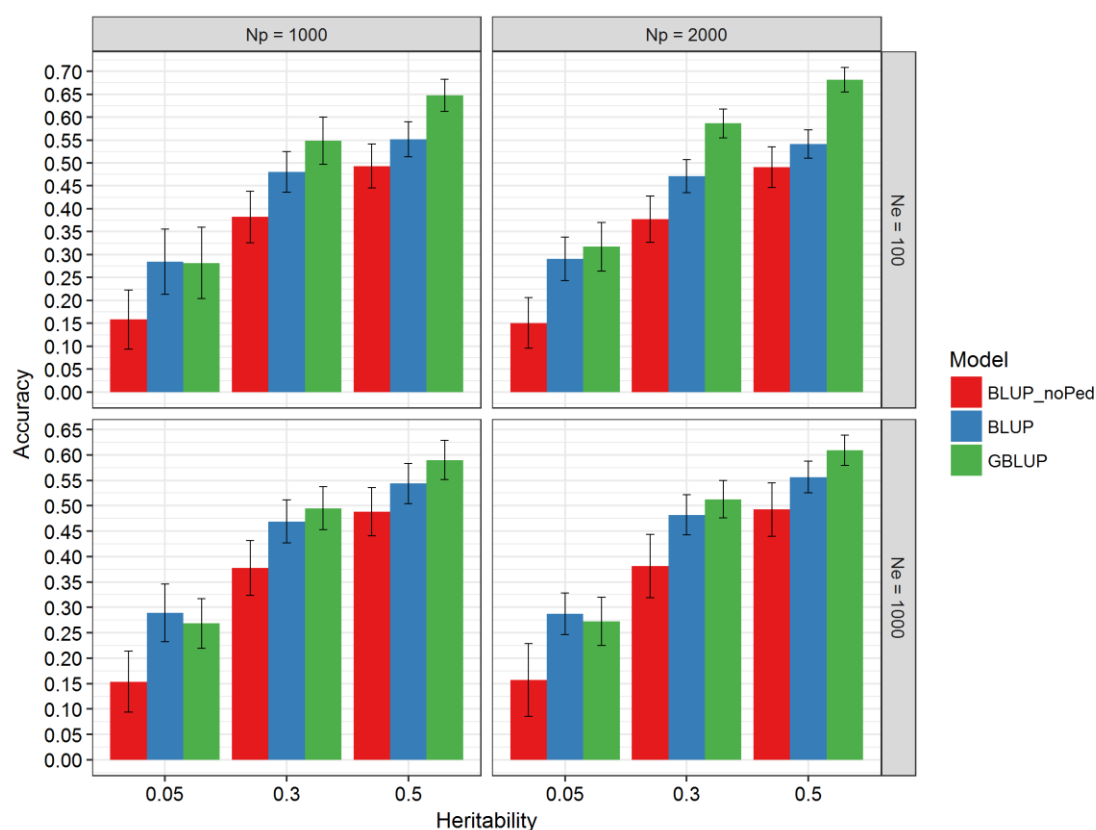
در رابطه بالا i حیوان i ام و n شمار افراد جمعیت تأیید است.

نتایج و بحث

وراثت‌پذیری به‌عنوان یکی از عامل‌های تأثیرگذار بر صحت ارزش اصلاحی است و وراثت‌پذیری خاص نشان‌دهنده سهم واریانس ژنتیکی افزایشی نسبت به واریانس پدیدگانی است. نتایج نشان داد، با افزایش میزان

دارد. این در حالی است که در وراثت‌پذیری پایین (۰/۰۵) میزان صحت ارزش‌های اصلاحی روش ژنگانی کمی کمتر از روش سنتی با شجره (BLUP) پیش‌بینی شد؛ اما نکتهٔ بسیار مهمی که باید با آن توجه داشت این است که در مدل GBLUP از داده‌های پدیدگانی نسل ۹ و شجرهٔ ژنگانی دو نسل (۹ و ۱۰) و در مدل BLUP از شجرهٔ معمولی نسل صفر تا نسل ده و داده‌های پدیدگانی نسل صفر تا نسل نه برای به‌دست آوردن صحت استفاده شده است.

ژنگانی در وراثت‌پذیری‌های پایین، استفاده از تجزیه‌وتحلیل‌های چند صفتی (Foroutanifar, 2016) و یا دستیابی به شمار زیادی فرزند به ازای هر والد (نر یا ماده) در جمعیت مرجع است که می‌تواند منجر به افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی حتی در وراثت‌پذیری‌های پایین شود (Luan *et al.*, 2009; Guo *et al.*, 2010). شایان توجه است که روش ژنگانی صحت بیشتر از روش سنتی بدون شجره (BLUP_noPed) در همهٔ وضعیت‌های مورد بررسی



نمودار ۱. میانگین صحت ارزش‌های اصلاحی (\pm انحراف معیار (SD)) به‌دست‌آمده از پنجاه تکرار برای مدل‌های BLUP بدون استفاده از شجره (BLUP_noPed)، BLUP و GBLUP در وراثت‌پذیری، جمعیت مؤثر (N_e) و شمار حیوان‌های متفاوت در جمعیت مرجع (N_p)
 Figure 1. The average accuracy of breeding values (\pm standard deviation (SD)) obtained from 50 replicates for BLUP with no pedigree information (BLUP_noPed), BLUP and GBLUP models in different heritabilities, effective (N_e) and reference population size (N_p).

این تحقیق و در شرایط همسان (جمعیت مؤثر و جمعیت مرجع به‌ترتیب ۱۰۰ و ۱۰۰۰ فرد و وراثت‌پذیری ۰/۵) میزان صحت ارزش‌های اصلاحی ۰/۶۵ به‌دست آمد (نمودار ۱). علت کمتر شدن صحت در این پژوهش نسبت به بررسی Zhang *et al.* (2010) می‌تواند به‌دلیل شمار بیشتر SNPها (۴۵۰۰۰)

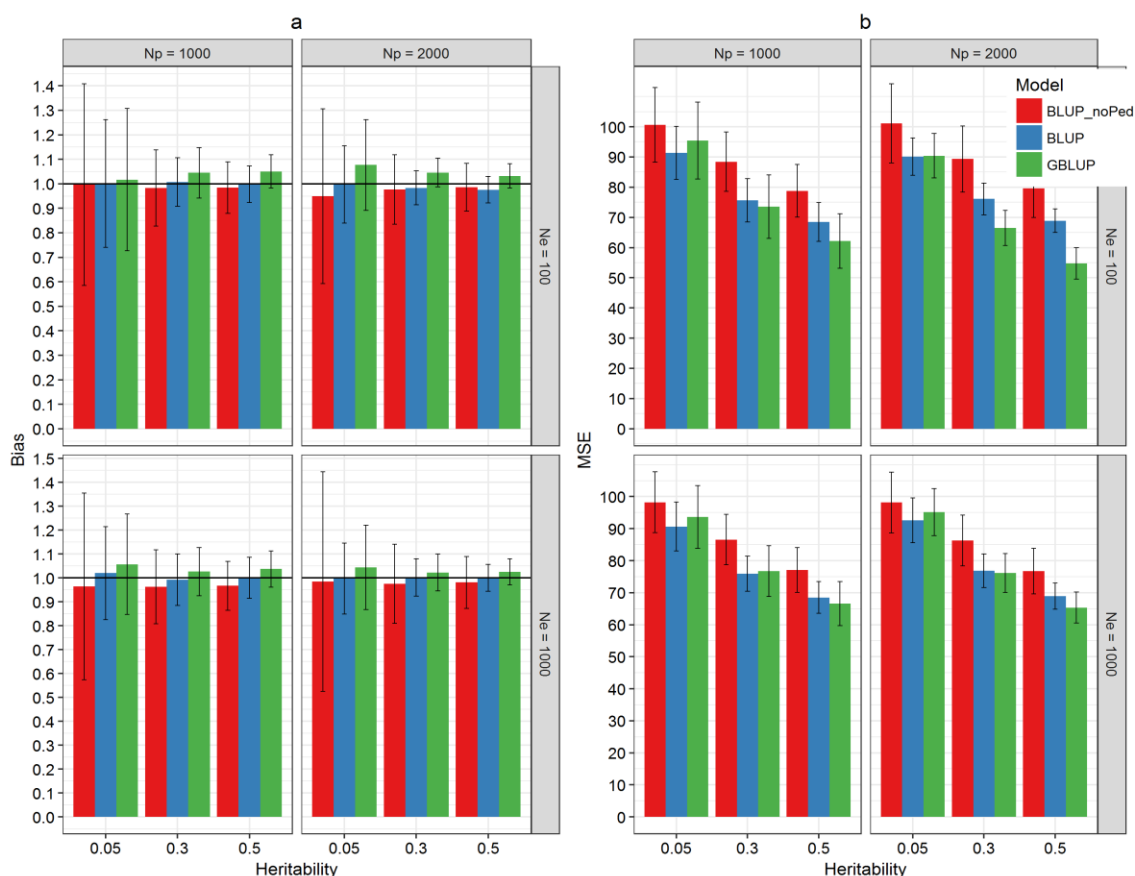
Zhang *et al.* (2010) در نتایج بررسی خود گزارش کردند که اگر صفتی تحت کنترل ۱۰۰۰ ژن (روی ۵ کروموزم) بوده و جمعیت مؤثر و جمعیت مرجع به‌ترتیب ۱۰۰ و ۱۰۰۰ فرد باشد، صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی با استفاده از روش GBLUP در وراثت‌پذیری ۰/۵۰ برابر با ۰/۷۶ است. در

ژنگانی ۰/۰۴ صحت بیشتری نسبت به روش سنتی دارد. نتایج Saatchi *et al.* (2011) روی شمار ۳۶۶۸ گاو گوشتی آنگوس آمریکایی نشان داد که در بین شانزده صفت مورد بررسی میزان صحت روش ژنگانی در نه صفت بیشتر از میانگین والدین بود. همچنین نتایج Daetwyler *et al.* (2012) روی نه صفت لاشه چندین نژاد گوسفند گویای آن است که روش GBLUP صحت بیشتری در هشت صفت داشت. یافته‌های به‌دست‌آمده از داده‌های واقعی در گاو شیری نشان می‌دهد، استفاده از روش GBLUP برای بیشتر صفات موردنظر به دلیل ماهیت چندژنی خود کارآمد است (Hayes *et al.*, 2009; Luan *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2014). همان‌گونه که مشاهده می‌شود افزایش وراثت‌پذیری تأثیری بر میزان اریبی نداشت. روش ژنگانی اریبی (کم برآورد (Underestimate)) بیشتری (۰/۰۴) نسبت به روش سنتی BLUP داشتند (نمودار ۲-a). اریبی بیشتر روش ژنگانی می‌تواند به دلیل در نظر نگرفتن فراوانی اللی جمعیت پایه برای تشکیل ماتریس خویشاوندی ژنگانی باشد (Legarra *et al.*, 2014). در این بررسی از فراوانی اللی دو نسل آخر (۹ و ۱۰) برای تشکیل ماتریس خویشاوندی ژنگانی استفاده شد چون فراوانی اللی جمعیت پایه در عمل ناشناخته است. در همه پیش‌فرض‌ها میزان MSE روش ژنگانی کمتر از روش سنتی BLUP-noPed به‌دست آمد. اما هنگامی که وراثت‌پذیری صفت ۰/۰۵ بود میانگین مربعات خطا در روش ژنگانی بیشتر از روش سنتی BLUP به‌دست آمد. در صورتی که با افزایش وراثت‌پذیری میزان MSE ارزش‌های اصلاحی در روش ژنگانی کمتر از روش سنتی BLUP برآورد شد (نمودار ۲-b). نتایج به‌دست‌آمده از داده‌های واقعی در این باره ضدونقیض است. Luan *et al.* (2009) میزان اریبی برای صفات تولید شیر، چربی و پروتئین را به‌ترتیب ۱/۰۳۷، ۱/۰۷۵ و ۱/۰۸۰ گزارش کردند. نتایج Meuwissen *et al.* (2015) بیان‌کننده آن است که روش سنتی میزان اریبی کمتری نسبت به روش ژنگانی دارد. این محققان در نتایج بررسی خود میزان اریبی را برای صفات تولید شیر، چربی، پروتئین و امتیاز یاخته‌های بدنی به‌ترتیب ۰/۹۷، ۰/۹۱، ۰/۹۴ و

در برابر ۵۰۰۰ نشانگر) باشد. با استفاده از روش GBLUP و داده‌های همانندسازی شده Guo *et al.* (2010) نشان دادند، در وراثت‌پذیری ۰/۰۵ و ۰/۳۰ میزان صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی به‌ترتیب ۰/۳۸ و ۰/۶۹ به‌دست آمد که بیشتر از نتایج این بررسی است. علت این تفاوت می‌تواند به دلیل شمار بیشتر فرزندان به‌دست‌آمده از هر گاو نر (۳۰ رأس دختر در مقایسه با ۲۰ رأس فرزند در این بررسی) و همچنین چگونگی تعریف بردار پدیدگان منشأ گرفته باشد. در بررسی Guo *et al.* (2010) که روی گاو شیری صورت گرفت بردار پدیدگان از ارزش‌های اصلاحی سنتی (EBV) گاوهای نر به‌دست‌آمده از مدل BLUP به‌دست آمد که در نتیجه این بردار صحت بیشتری نسبت به بردار پدیدگان دارد. در نتایج پژوهشی دیگر گزارش شد برای صفاتی که تحت کنترل ۵۰۰ ژن هستند با جمعیت مؤثر و مرجع به‌ترتیب ۱۰۰ و ۱۰۰۰ فرد افزایش وراثت‌پذیری از ۰/۱۰ به ۰/۶۰ منجر به افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی از ۰/۴۶ به ۰/۷۴ می‌شود (Foroutanifar, 2016). پژوهش Daetwyler *et al.* (2010) نشان داد در صفتی که تحت تأثیر حدود ۱۸۸۷ ژن است با جمعیت مؤثر و مرجع ۱۰۰۰ فرد هنگامی که وراثت‌پذیری صفت ۰/۳ است میزان صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی ۰/۵۱ است که در نتایج این بررسی ۰/۴۹ به‌دست آمد. نتایج Gao *et al.* (2015) بر پایه داده‌های واقعی نشان داد، صحت ارزش اصلاحی ژنگانی صفت تولید شیر بیشتر از امتیاز یاخته‌های بدنی است که یکی از علت‌های آن می‌تواند وراثت‌پذیری بیشتر تولید شیر نسبت به امتیاز یاخته‌های بدنی باشد. همچنین Lund *et al.* (2009) با تجزیه و تحلیل داده‌های ژنگانی به‌دست‌آمده از گاو قرمز نروژی دریافتند که ارتباط قوی بین میزان صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی و وراثت‌پذیری وجود دارد. این محققان در نتایج بررسی خود، صحت بسیار کمتری را در صفات سلامت و تولیدمثل در مقایسه با صفات تولیدی به‌دست آوردند. بررسی Forneris *et al.* (2016) با استفاده از داده‌های همانندسازی شده (پنج کروموزوم و ۱۶۰۰۰ نشانگر) نشان داد که روش

که روی نژاد گوسفند فرانسوی برای صفات تولیدی شامل تولید شیر، درصد چربی، درصد پروتئین و نمرهٔ یاخته‌ای بدنی انجام شد اریبی در روش BLUP به‌ترتیب ۰/۶۳، ۱/۱۰، ۰/۸۵ و ۰/۸۱ برآورد شد اما در روش GBLUP به‌ترتیب ۰/۷۵، ۰/۹۳، ۰/۹۰ و ۰/۷۳ به‌دست آمد (Baloche et al., 2014). Masuda et al. (2016) در نتایج بررسی خود گزارش کردند، در گاوهای هلشتاین امریکا اریبی روش ژنگانی کمتر از روش سنتی است.

۰/۷۹ گزارش کردند، در صورتی‌که در روش GBLUP تک‌مرحله‌ای میزان اریبی برای این صفات به‌ترتیب ۰/۸۱، ۰/۸۹، ۰/۸۰ و ۰/۶۴ به‌دست آمد. در نتایج پژوهش انجام‌شده توسط Su et al. (2012) نشان داده شد، میزان اریبی برای صفات تولید شیر، چربی و پروتئین در روش سنتی به‌ترتیب ۰/۸۴، ۰/۹۵ و ۰/۸۶ و برای روش GBLUP به‌ترتیب ۰/۸۶، ۰/۹۶ و ۰/۸۴ برآورد شد که در واقع میزان اریبی برای صفات تولیدی در هر دو روش یکسان است. در نتایج بررسی دیگری



نمودار ۲. میانگین اریبی (a) و میانگین مربعات خطای (b) ارزش‌های اصلاحی (\pm انحراف معیار (SD)) به‌دست‌آمده از پنجاه تکرار برای مدل‌های BLUP بدون استفاده از شجره (BLUP_noPed)، BLUP و GBLUP در وراثت‌پذیری، جمعیت مؤثر (N_e) و شمار حیوان‌های متفاوت در جمعیت مرجع (N_p)

Figure 1. The average of bias and MSE of breeding values (\pm standard deviation (SD)) obtained from 50 replicates for BLUP with no pedigree information (BLUP_noPed), BLUP and GBLUP models in different heritabilities, effective (N_e) and reference population size (N_p).

مؤثر بر صحت ارزش‌های اصلاحی روش سنتی تأثیری نداشت اما با افزایش جمعیت مؤثر صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی کاهش یافت به‌گونه‌ای که به‌طور

نتایج به‌دست‌آمده از صحت ارزش‌های اصلاحی در جمعیت مؤثر (N_e) ۱۰۰ و ۱۰۰۰ فرد برای دو روش سنتی و GBLUP نشان داد، تغییرپذیری جمعیت

چون در روش سنتی صحت ارزش اصلاحی هر فرد در جمعیت تأیید به صحت ارزش‌های اصلاحی پدر و مادر بستگی دارد. افزون بر این صحت ارزش اصلاحی پدر یا مادر به شمار فرزندان و خویشاوندان در جمعیت نیز بستگی دارد که در دو حالت ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ فرد، شمار حیوان‌های تشکیل‌دهنده نسل‌های بعدی، از نسبت ۱۰ درصد نر و همه ماده‌ها استفاده می‌شود که باعث می‌گردد افزایش تعداد حیوان‌ها تأثیری بر صحت ارزش‌های اصلاحی روش سنتی نداشته باشد. اما در روش ژنگانی با افزایش جمعیت مرجع به دلیل برآورد صحیح‌تر رابطه‌های خویشاوندی با استفاده از داده‌های ژنوتیپی، صحت ارزش‌های اصلاحی بهبود یافت. به‌طور میانگین افزایش جمعیت مرجع از ۱۰۰۰ به ۲۰۰۰ منجر به افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی از ۰/۴۷ به ۰/۵۰ شد؛ اما تفاوت‌های بسیار جزئی برای آریبی وجود داشت (نمودارهای ۱ و ۲-a). نتایج بررسی *Daetwyler et al.* (2010) نشان داد، هنگامی‌که وراثت‌پذیری صفت ۰/۳ و جمعیت مؤثر ۱۰۰۰ فرد باشد؛ افزایش شمار جمعیت مرجع از ۱۰۰۰ به ۲۰۰۰ منجر به بهبود صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی به میزان ۰/۱۰ شد که در این بررسی و در شرایط همسان ۰/۰۲ به‌دست آمد. علت این تفاوت (۰/۱۰ در برابر ۰/۰۲) می‌تواند به چگونگی بسط حیوان‌ها از ۱۰۰۰ به ۲۰۰۰ باشد. در این بررسی برای رسیدن به شمار ۲۰۰۰ حیوان در جمعیت مرجع، شمار فرزندان ثابت نگه‌داشته شد اما شمار والدین افزایش یافت. درحالی‌که در نتایج بررسی *Daetwyler et al.* (2010) بسط جمعیت مرجع با افزایش شمار فرزندان نسل‌های پیش به ازای هر آمیزش صورت گرفت. در بررسی‌های صورت گرفته توسط *Foroutanifar et al.* (2012) با داده‌های همانندسازی‌شده با فرض جمعیت مؤثر ۱۰۰ فرد و وراثت‌پذیری ۰/۵ میزان صحت ارزش اصلاحی در جمعیت مرجع ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ به‌ترتیب ۰/۶۴ و ۰/۶۷ برآورد شد که در شرایط همسان برای این بررسی در جمعیت مرجع ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ به‌ترتیب ۰/۶۵ و ۰/۶۸ به‌دست آمد. در جمعیت گاو شیری هلشتاین آلمان با روش GBLUP و با افزایش شمار حیوان بین ۱۰۰۰ و

میانگین از ۰/۵۱ در جمعیت مؤثر ۱۰۰ به ۰/۴۶ در جمعیت مؤثر ۱۰۰۰ رسید. به‌عبارت‌دیگر با افزایش جمعیت مؤثر به‌طور میانگین ۰/۰۵ (۱۱ درصد) صحت ارزش‌های اصلاحی کاهش یافت (نمودار ۱). علت این امر آن است که هراندازه میزان جمعیت مؤثر افزایش یابد منجر به کاهش نداشتن تعادل پیوستگی بین نشانگرها و QTL‌ها شده (Sved, 1971) و باعث می‌شود تا صحت ارزش‌های اصلاحی کاهش یابد (Baloche *et al.*, 2014). نتایج به‌دست‌آمده از این بررسی نشان داد، با افزایش جمعیت مؤثر از ۱۰۰ به ۱۰۰۰ میانگین نداشتن تعادل پیوستگی (بر مبنای r^2) بین نشانگرهای مجاور (adjacent markers) از ۰/۱۰۵ به ۰/۰۳۳ کاهش یافت. نتایج بررسی *Daetwyler et al.* (2010) نشان داد، با استفاده از روش GBLUP هنگامی‌که شمار حیوان‌های جمعیت مرجع ۱۰۰۰ رأس باشد، با افزایش جمعیت مؤثر از ۲۰۰ به ۱۰۰۰ میزان صحت ارزش اصلاحی به‌ترتیب از ۰/۶۲ به ۰/۵۱ کاهش یافت که در این تحقیق و در شرایط همسان (جمعیت مرجع و جمعیت مؤثر ۱۰۰۰ حیوان باشد) حدود ۰/۰۵ (۴۶ درصد) در این بررسی نسبت به ۰/۵۱ اختلاف وجود داشت. تغییر جمعیت مؤثر تفاوت بسیار جزئی در میزان آریبی روش‌ها ارزیابی ایجاد کرد، اما با افزایش جمعیت مؤثر به دلیل کاهش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی میزان MSE از ۷۳/۸۱ به ۷۸/۹۵ افزایش یافت. در ضمن به دلیل تغییرپذیری ناچیز صحت و آریبی در روش سنتی، میزان تغییرپذیری میانگین مربعات خطا در این روش با کاهش یا افزایش جمعیت مؤثر ناچیز بود (نمودار ۲-b). *Saatchi et al.* (2011) در نتایج بررسی خود گزارش کردند، صحت ارزش‌های اصلاحی صفات مورد بررسی به دلیل بزرگ بودن جمعیت مؤثر گاوهای آنگوس (۶۵۴ رأس) کمتر از بررسی‌های همسان بود.

افزایش شمار افراد جمعیت مرجع یکی از جمله راهکارهایی است که می‌توان صحت ارزش‌های اصلاحی را افزایش داد. در این بررسی افزایش افراد جمعیت مرجع باعث بهبود صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی شد اما روی صحت ارزش‌های اصلاحی روش‌های سنتی تأثیری نداشت (نمودار ۱).

BLUP در وراثت‌پذیری متوسط و بالا داشت. افزون بر این در وراثت‌پذیری پایین اختلاف دو روش ژنگانی و سنتی BLUP ناچیز بود و برتری کمی برای مدل BLUP به‌دست آمد؛ اما باید توجه کرد که صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی نسل تأیید تنها بر پایه داده‌های پدیدگانی نسل ۹ و شجره ژنگانی دو نسل ۹ و ۱۰ برآورد شد، درحالی‌که در مدل BLUP از شجره معمولی نسل صفر تا نسل ده و داده‌های پدیدگانی نسل صفر تا نسل ده استفاده شد. اگرچه مدل GBLUP اریبی بیشتری را به نسبت مدل BLUP از خود نشان داد اما به دلیل افزایش میزان صحت به‌ویژه با افزایش میزان وراثت‌پذیری و یا شمار حیوان‌های مرجع، میزان میانگین مربعات خطا کاهش یافت. بنابراین روش ژنگانی GBLUP می‌تواند برای انتخاب حیوان‌های برتر در جمعیت‌های بدون شجره استفاده شود.

۲۰۰۰ رأس میزان صحت ارزش اصلاحی به‌ترتیب حدود ۰/۶۲ تا ۰/۶۹ برای صفت تولید شیر، ۰/۵۹ تا ۰/۷۰ برای صفت درصد چربی و ۰/۵۷ تا ۰/۶۵ برای صفت نمره یاخته‌ای بدنی متغیر بود (Gao *et al.*, 2015). نتایج بررسی Mehrban *et al.* (2017) روی صفات لاشه نشان داد، افزایش جمعیت مرجع از ۷۱۰ به ۹۴۶ حیوان می‌تواند صحت مورد نظر را حدود ۰/۰۴ افزایش دهد.

نتیجه‌گیری کلی

میزان صحت ارزش‌های اصلاحی ژنگانی تحت تأثیر عامل‌های وراثت‌پذیری، اندازه جمعیت مؤثر و شمار حیوان در جمعیت مرجع قرار گرفت. همچنین مدل GBLUP صحت بیشتری نسبت به مدل BLUP_noPed در همه پیش‌فرض‌ها و نسبت به مدل

REFERENCES

1. Abdollahi-Arpanahi, R., Pakdel, A. & Zandi-Baghchehmaryam, M. B. (2012). From infinitesimal model to Genomic Selection. *Modern Genetics*, 17(2), 105-114. (in Farsi)
2. Aguilar, I., Misztal, I., Tsuruta, S., Legarra, A. & Wang, H. (2014). PREGSF90-POSTGSF90: computational tools for the implementation of single-step genomic selection and genome-wide association with ungenotyped individuals in BLUPF90 programs. In: *Proceedings of 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production*, 17-22 Aug., Vancouver, Canada, pp. 1-3.
3. Baloche, G., Legarra, A., Sallé, G., Larroque, H., Astruc, J. M., Robert-Granié, C. & Barillet, F. (2014). Assessment of accuracy of genomic prediction for French Lacaune dairy sheep. *Journal of Dairy Science*, 97(2), 1107-1116.
4. Clark, S. A., Hickey, J. M. & van der Werf, J. H. (2011). Different models of genetic variation and their effect on genomic evaluation. *Genetics Selection Evaluation*, 43(1), 18-27.
5. Daetwyler, H. D., Villanueva, B., Bijma, P. & Woolliams, J. A. (2007). Inbreeding in genome-wide selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124(6), 369-376.
6. Daetwyler, H. D., Pong-Wong, R., Villanueva, B. & Woolliams, J. A. (2010). The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. *Genetics*, 185(3), 1021-1031.
7. Daetwyler, H. D., Swan, A. A., van der Werf, J. H. & Hayes, B. J. (2012). Accuracy of pedigree and genomic predictions of carcass and novel meat quality traits in multi-breed sheep data assessed by cross-validation. *Genetics Selection Evolution*, 44(1), 33-44.
8. Falconer, D. S. & Mackay, T. F. C. (2005). *Introduction to Quantitative Genetics*. (5th ed.). Longman, London.
9. Fisher, R. A. (1918). The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Transactions of the Royal Society*, Edinburgh 52, 399-433.
10. Forneris, N. S., Steibel, J. P., Legarra, A., Vitezica, Z. G., Bates, R. O., Ernst, C. W., Basso, A. L. & Cantet, R. J. C. (2016). A comparison of methods to estimate genomic relationships using pedigree and markers in livestock populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 133(6), 452-462.
11. Foroutanifar, S., Mehrabani-Yeganeh, H. & Moradi-Shahrbabak, M. (2012). Effects of heritability, number of individuals in training population and map density on accuracy of single and two traits estimated genomic breeding values. In: *Proceedings of 12th Iranian genetics congress.*, 21-23 May., Tehran, Iran, pp. 1-2. (in Farsi)
12. Foroutanifar, S. (2016). Sensitivity of genomic single and multi – trait prediction accuracy to genetic architecture of the traits. *Modern Genetics Journal*, 11(3), 391-398. (In Farsi)
13. Gao, N., Li, J., He, J., Xiao, G., Luo, Y., Zhang, H., Chen, Z. & Zhang, Z. (2015). Improving accuracy of genomic prediction by genetic architecture based priors in a Bayesian model. *BMC genetics*, 16(1), 120-131.

14. Guo, G., Lund, M. S., Zhang, Y. & Su, G. (2010). Comparison between genomic predictions using daughter yield deviation and conventional estimated breeding value as response variables. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 127(6), 423-432.
15. Habier, D., Fernando, R. L., Kizilkaya, K. & Garrick, D. J. (2011). Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. *BMC Genetics*, 12 (1), 186-198.
16. Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlin, A. C. & Goddard, M. E. (2009). Invited review genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *Journal of Dairy Science*, 92, 433-443.
17. Henderson, C. R. (1984). *Applications of Linear Models in Animal Breeding*. University of Guelph Press, Guelph, Canada.
18. Koivula, M., Strandén, I., Su, G. & Mäntysaari, E. A. (2012). Different methods to calculate genomic predictions-Comparisons of BLUP at the single nucleotide polymorphism level (SNP-BLUP), BLUP at the individual level (G-BLUP), and the one-step approach (H-BLUP). *Journal of Dairy Science*, 95(7), 4065-4073.
19. Legarra, A., Christensen, O.F., Aguilar, I. & Misztal, I. (2014). Single Step, a general approach for genomic selection. *Livestock Science*, 166, 54-65.
20. Luan, T., Woolliams, J. A., Lien, S., Kent, M., Svendsen, M. & Meuwissen, T. H. (2009). The accuracy of genomic selection in Norwegian red cattle assessed by cross-validation. *Genetics*, 183(3), 1119-1126.
21. Masuda, Y., Misztal, I., Tsuruta, S., Legarra, A., Aguilar, I., Lourenco, D. A. L., Fragomeni, B. O. & Lawlor, T. J. (2016). Implementation of genomic recursions in single-step genomic best linear unbiased predictor for US Holsteins with a large number of genotyped animals. *Journal of Dairy Science*, 99(3), 1968-1974.
22. Mehrban, H., Lee, D. H., Moradi, M. H., IlCho, C., Naserkheil, M. & Ibáñez-Escriche, N. (2017). Predictive performance of genomic selection methods for carcass traits in Hanwoo beef cattle: impacts of the genetic architecture. *Genetics Selection Evolution*, Jan 4, 49(1), 1-13.
23. Meuwissen, T. H., Hayes, B. J. & Goddard, M. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157(4), 1819-1829.
24. Meuwissen, T. H., Svendsen, M., Solberg, T. & Ødegård, J. (2015). Genomic predictions based on animal models using genotype imputation on a national scale in Norwegian Red cattle. *Genetics Selection Evolution*, 47(1), 79-88.
25. Misztal, I., Tsuruta, S., Strabel, T., Auvray, B., Druet, T. & Lee, D. H. (2002). BLUPF90 and related programs (BGF90). In: *Proceedings of 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 19-23 Aug., Montpellier, France, pp. 1-2.
26. Mrode, R. A. (2005). *Linear models for the prediction of animal breeding values*. (3rd ed.). CABI.
27. Naghavi, M. R., Ghare Reazi, B. & Hosiny Salkade, G. H. (2007). *Molecular marker*. (2nd ed.). Tehran University press. (in Farsi)
28. Nejati-Javaremi, A., Smith, C. & Gibson, J. P. (1997). Effect of total allelic relationship on accuracy of evaluation and response to selection. *Animal Science*, 7(5), 1738-1745.
29. Neves, H. H., Carvalheiro, R. & Queiroz, S. A. (2012). A comparison of statistical methods for genomic selection in a mice population. *BMC genetics*, 13 (1), 100-117.
30. Saatchi, M., Miraei-Ashtiani, S. R., Nejati Javaremi, A., Moradi shahr babak, M. & Mehrabani-yeganeh, H. (2010). The impact of information quantity and strength of relationship between training set and validation set on accuracy of genomic estimated breeding values. *African Journal of Biotechnology*, 9(4), 438-442.
31. Saatchi, M., McClure, M. C., McKay, S. D., Rolf, M. M., Kim, J., Decker, J. E. & Bauck, S. (2011). Accuracies of genomic breeding values in American Angus beef cattle using K-means clustering for cross-validation. *Genetics Selection Evolution*, 43(1), 40-56.
32. Sargolzaei, M. & Schenkel, F. S. (2009). QMSim: a large-scale genome simulator for livestock. *Bioinformatics*, 25(5), 680-681.
33. Schaeffer, L. R. (2006). Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 123, 218-223.
34. Su, G., Madsen, P., Nielsen, U. S., Mäntysaari, E. A., Aamand, G. P., Christensen, O. F. & Lund, M. S. (2012). Genomic prediction for Nordic Red Cattle using one-step and selection index blending. *Journal of dairy science*, 95(2), 909-917.
35. Sved, J. A. (1971). Linkage disequilibrium and homozygosity of chromosome segments in finite populations. *Theoretical population biology*, 2(2), 125-141.
36. Tiezzi, F. & Maltecca, C. (2015). Accounting for trait architecture in genomic predictions of US Holstein cattle using a weighted realized relationship matrix. *Genetics Selection Evolution*, 47(1), 24-37.
37. Van Raden, P. M. (2008). Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. *Journal of dairy science*, 91 (11), 4414-4423.

38. Wang, H., Misztal, I., Aguilar, I., Legarra, A. & Muir, W.M. (2012). Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genetics Research*, 94, 73-83.
39. Wang, H., Misztal, I., Aguilar, I., Legarra, A., Fernando, R. L., Vitezica, Z., Okimoto, R., Wing, T., Hawken, R. & Muir, M. (2014). Genome wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes in a single-step (ssGWAS) for 6 week body weight in broiler chickens. *Frontiers in Genetics*, 5, 134-143.
40. Zhang, Z., Liu, J., Ding, X., Bijma, P., de Koning, D. J. & Zhang, Q. (2010). Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship matrix. *PLoS One*, 5(9), 12648-12656.